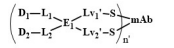
【19】中華民國　　【12】專利公報　（B）

【11】證書號數：I940972
【45】公告日： 中華民國 115 (2026) 年 10 月 01 日
【51】Int. Cl.：　*C07K16/28 (2006.01)*　*A61K47/68 (2017.01)*
A61K39/395 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*
發明　　全 34 頁

【54】名　稱：抗體的特異性偶聯
【21】申請案號：113142378　　【22】申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 28 日
【11】公開編號：202506738　　【43】公開日期： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 16 日
【30】優 先 權： 2021/11/03　世界智慧財產權組織　PCT/CN2021/128453
【72】發 明 人： 趙　永新 (US) ZHAO, ROBERT；楊慶良 (CN) YANG, QINGLIANG；劉曉磊 (CN) LIU, XIAOLEI；張齡莉 (CN) ZHANG, LINGLI；黃圓圓 (CN) HUANG, YUANYUAN；李雯君 (CN) LI, WENJUN；葉杭波 (CN) YE, HANGBO；王娟 (CN) WANG, JUAN；郭輝輝 (CN) GUO, HUIHUI；周游 (CN) ZHOU, YOU
【71】申 請 人： 中國大陸商杭州多禧生物科技有限公司 HANGZHOU DAC BIOTECH CO., LTD
中國大陸
【74】代 理 人： 陳長文；王淑靜；呂光
【56】參考文獻：
WO　2016/059622A2　　WO　2018/086139A1
審查人員：方冠岳

【57】申請專利範圍

1. 一種式（VII） 偶聯物,

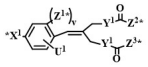
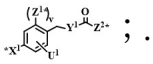

（VII）,

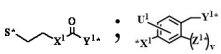
其中 n’ 是 1-10；mAb 是抗體或類抗體蛋白；

其中 L_1 和 L_2 是相同或不同，獨立地選自由下列組成之群組：O、NH、S、NHNH、N（R_3）、N（R_3）N（$R_{3'}$）、（OCH_2CH_2）$_pOR_3$、（OCH_2CH（CH_3））$_pOR_3$、NH（CH_2CH_2O）$_pR_3$、或 NH（CH_2CH（CH_3）O）$_pR_3$、N[（CH_2CH_2O）$_pR_3$][（CH_2CH_2O）$_{p'}R_{3'}$]、（OCH_2CH_2）$_pCOOR_3$、CH_2CH_2（OCH_2CH_2）$_pCOOR$ 的聚乙二醇單元 $_3$，其中 p 和 p’ 獨立地選自由下列組成之群組：0 至約 1000 的整數、C_1-C_8 烷基、C_2-C_8 雜烷基、烷基環烷基、雜環烷基、C_3-C_8 芳基、芳基-烷基、雜環、碳環、環烷基、雜烷基環烷基、烷基羰基、雜芳基；其中 R_3 和 $R_{3'}$ 獨立地為 H、C_1-C_8 烷基、C_2-C_8 雜烷基、烷基環烷基、雜環烷基、C_3-C_8 芳基、芳基-烷基、雜環、碳環、環烷基、雜烷基環烷基、烷基羰基、雜芳基、或 1-8 個碳原子的酯、醚或醯胺；或定義中所述的 1~8 個天然或非天然胺基酸；或結構式為 （OCH_2CH_2）$_p$ 或 （OCH_2CH（CH_3））$_p$ 的聚乙二醇單元、 其中 p 是 0 至約 1000 的整數、或以上一種或兩種的組合；或

其中 L_1 或 L_2 獨立地可以含有自我毀滅或非自我毀滅的組分、肽單元、脲鍵、二硫化物、酯、肟、醯胺或硫醚鍵，該自我毀滅的組分為與對胺基苄基胺甲醯基（PAB）的電子結構相似的芳香化合物選自由下列組成之群組：2-胺基咪唑-5-甲醇的衍生物、雜環 PAB 類似物、β-葡糖苷酸、以及鄰或對胺基苄基縮；

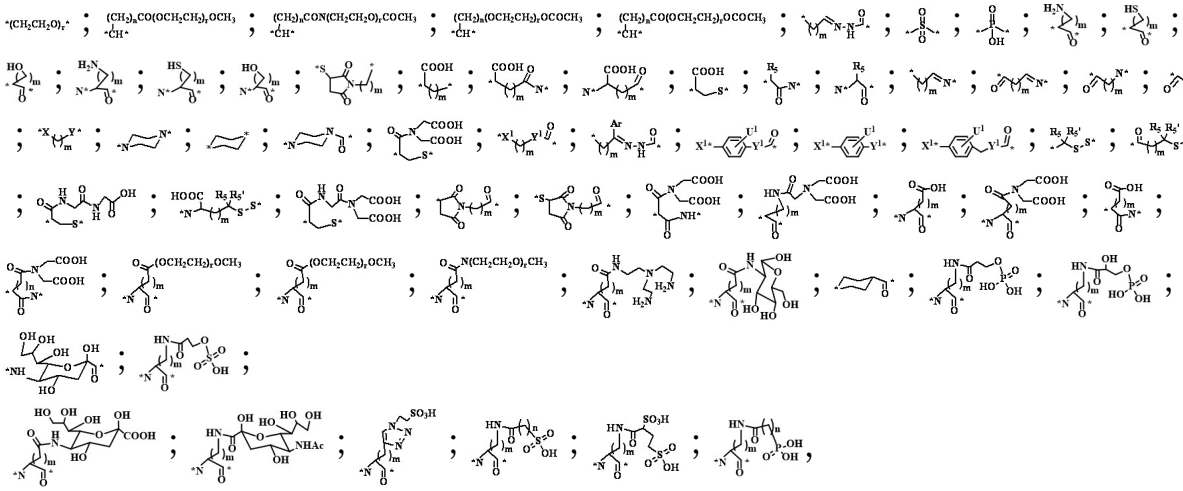
其中該自我毀滅的組分具有以下結構之一：

；；.



其中（*）是另外的間隔體或可斷裂的連接子單元，或細胞毒劑、和/或細胞結合分子（CBA）的連接點；X^1、Y^1、Z^2 和 Z^3 獨立地為 NH、O、或 S；Z^1 獨立地為 H、NH、O 或 S；v 是 0 或 1；U^1 獨立地為 H、OH、C_1-C_6 烷基、$(OCH_2CH_2)_n$F、Cl、Br、I、OR_5、SR_5、NR_5R_5’、N=NR_5、N=R_5、NR_5R_5’、NO_2、SOR_5R_5’、SO_2R_5、SO_3R_5、OSO_3R_5、PR_5R_5’、POR_5R_5’、$PO_2R_5R_5$’、OPO（OR_5）（OR_5’），或 OCH_2PO（OR_5（OR_5’），其中 R_5 和 R_5’獨立地為 H、C_1-C_8 直鏈或支鏈烷基、C_3-C_8 芳基、雜芳基、雜烷基、烷基環烷基、醚氧基胺、或（芳基）r、r =1 -6（胺基酸或具有相同或不同胺基酸序列的肽）；

其中該非自我毀滅的組分為以下結構之一：



其中（*）是另外的間隔體 R_1 或可斷裂的連接子單元、細胞毒性分子和/或細胞結合分子的連接點；X^1、Y^1、U^1、R_1、R_5、R_5’如上所定義；r 是 0-100；m 和 n 獨立地為 0-6；或

其中 L_1 或 L_2 可獨立地由一個或多個下列連接子組分構成：6-馬來醯亞胺基己醯基（“MC”）、馬來醯亞胺丙醯基（“MP”）、纈胺酸-瓜胺酸（“val-cit”或“vc”）、丙胺酸-苯丙胺酸（“ala-phe”或“af”）、對胺基苄氧基羰基（“PAB”）、4-硫代戊醯基（“SPP”）、4-（N-馬來醯亞胺甲基）環己烷-1 醯基（“MCC”）、（4-乙醯基）胺基苯醯基（“SIAB”）、4-硫丁醯基（SPDB）、4-硫-2-羥基磺醯基-丁醯基（2-Sulfo-SPDB），或具有 1-8 個天然或非天然胺基酸單元的天然或非天然肽；或

其中 L_1 和 L_2 獨立地是可斷裂連接子；

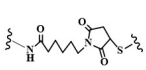
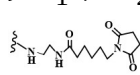
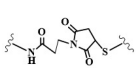
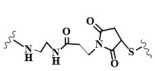
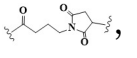
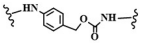
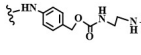
其中該可斷裂連接子（L_1 或 L_2）包括：

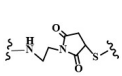
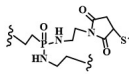
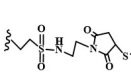
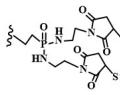
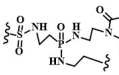
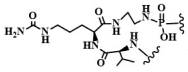
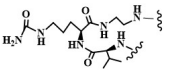
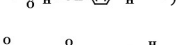
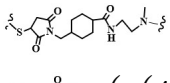
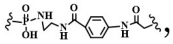
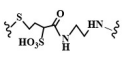
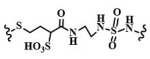
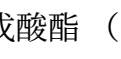
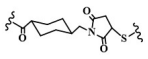
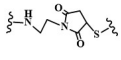
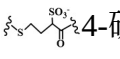
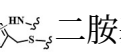
-（CR_5R_6）$_m$（Aa）$_r$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_t$-，-（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（Aa）$_r$（OCH_2CH_2）$_t$-，-（Aa）$_r$-（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_t$-，-（CR_5R_6）$_m$（CR_7R_8）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$（Aa）$_t$-，-（CR_5R_6）$_m$-（CR_7=CR_8）（CR_9R_{10}）$_n$（Aa）$_t$（OCH_2CH_2）$_r$-，-（CR_5R_6）$_m$（$NR_{11}CO$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$-（OCH_2CH_2）$_r$-，-（CR_5R_6）$_m$（Aa）$_t$（$NR_{11}CO$）（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$-，-（CR_5R_6）$_m$（OCO）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$-（OCH_2CH_2）$_r$-，-（CR_5R_6）$_m$（$OCNR_7$）（Aa）$_t$（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$-，-（CR_5R_6）$_m$（CO）（Aa）$_t$-（CR_9R_{10}）$_n$（OCH_2CH_2）$_r$-，-

(3)

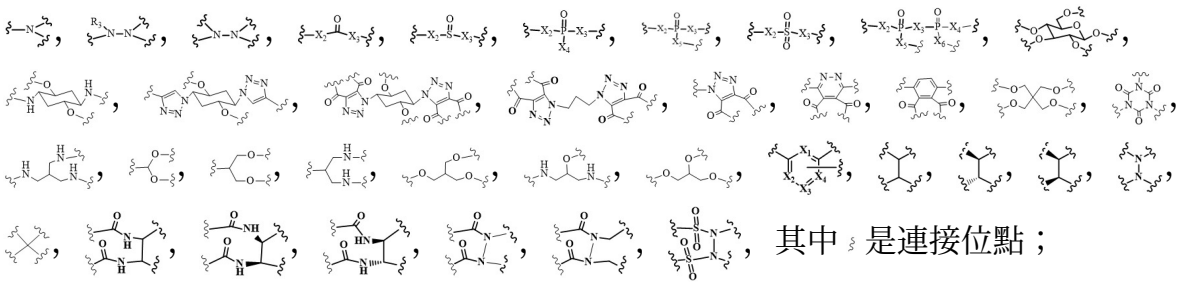
$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-$(CR_5R_6)_m$-(OCO)$(Aa)_t(CR_9R_{10})_n$-$(OCH_2CH_2)_r$-，-$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n$-$(OCH_2CH_2)_r$-，-$(CR_5R_6)_m$-苯基-CO$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R_6)_m$-呋喃-CO$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R_6)_m$-惡唑-CO$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R_6)_m$-噻唑-CO$(Aa)_t(CCR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R_6)_t$-噻吩-CO$(CR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R_6)_t$-咪唑-CO-$(CR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R_6)_t$-嗎啉-CO$(Aa)_t$-$(CR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R_6)_t$呱嗪-CO$(Aa)_t$-$(CR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R_6)_t$-N-甲基呱嗪-CO$(Aa)_t$-$(CR_7R_8)_n$-，-$(CR_5R)_m$-$(Aa)_t$苯基-，-$(CR_5R_6)_m$-$(Aa)_t$呋喃-，-$(CR_5R_6)_m$-惡唑$(Aa)_t$-，-$(CR_5R_6)_m$-噻唑$(Aa)_t$-，-$(CR_5R_6)_m$-噻吩-$(Aa)_t$-，-$(CR_5R_6)_m$-咪唑$(Aa)_t$-，-$(C R_5R_6)_m$-嗎啉-$(Aa)_t$-，-$(CR_5R_6)_m$-呱嗪-$(Aa)_t$-，-$(CR_5R_6)_m$-N-甲基呱嗪-$(Aa)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m(Aa)r(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(Aa)_r(OCH_2CH_2)_t$-，-K$(Aa)_r$-$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r(Aa)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m$-$(CR_7=CR_8)(CR_9R_{10})_n(Aa)_t(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m(Aa)_t(NR_{11}CO)(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n$-$(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t$-$(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m$-(OCO)$(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-K-$(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$-，-K$(CR_5R_6)_m$-苯基-CO$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$-，-K-$(CR_5R_6)_m$-呋喃-CO$(Aa)_t$-$(CR_7R_8)_n$-，-K$(CR_5R_6)_m$-惡唑-CO$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$-，-K$(CR_5R_6)_m$-噻唑-CO$(Aa)_t$-$(CR_7R_8)_n$-，-K$(CR_5R_6)_t$-噻吩-CO$(CR_7R_8)_n$-，-K$(CR_5R_6)_t$咪唑-CO-$(CR_7R_8)_n$-，-K$(CR_5R_6)_t$嗎啉-CO$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$-，-K$(CR_5R_6)_t$呱嗪-CO$(Aa)_t$-$(CR_7R_8)_n$-，-K$(CR_5R_6)_t$-N-甲基呱嗪CO$(Aa)_t(CR_7R_8)_n$-，-K$(CR_5R)_m(Aa)_t$苯基，-K-$(CR_5R_6)_m$-$(Aa)_t$呋喃-，-K$(CR_5R_6)_m$-惡唑$(Aa)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m$-噻唑$(Aa)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m$-噻吩-$(Aa)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m$-咪唑$(Aa)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m$-嗎啉$(Aa)_t$-，-K$(CR_5R_6)_m$-呱嗪-$(Aa)_t$G，-K$(CR_5R_6)_m$N-甲基呱嗪$(Aa)_t$-；其中 Aa 是 1-8 個相同或者不同的胺基酸；m、n、R_3 和 R_5 定義如上所描述；t 和 r 獨立地為 0 – 100；R_6、R_7、和 R_8 獨立地選自 H、鹵化物、C_1~C_8 烷基、芳基、烯基、炔基、醚、酯、胺或醯胺，任選地被一種或多種鹵化物取代，CN、NR_1R_2、CF_3、OR_1、芳基、雜環、S（O）R_1、SO_2R_1、-CO_2H、-SO_3H、-OR_1、-CO_2R_1、-$CONR_1$、-$PO_2R_1R_2$、-PO_3H 或 P（O）$R_1R_2R_3$；K 是 NR_1、-SS-、-C（=O）-、-C（=O）NH-、-C（=O）O-、-C=NH-O-、-C=N-NH-、-C（=O）NH-NH-、O、S、Se、B 或 C_3-C_6 雜芳基；或

其中該連接子 L_1 和 L_2 的組分的結構為：

，（包含 MC，6-馬來醯亞胺己醯基），，（MP，馬來醯亞胺丙醯基），，，（PAB，p-對胺基苄氧基

醯胺基），，，，，，，（含纈胺酸-瓜胺酸（VC）），，（MCC，4-（N-馬來醯亞胺甲基）環己烷-1 羧酸酯），，（（4-乙醯基）胺基苯甲酸酯），，（4-硫代-2-羥基磺醯丁酸酯，2-磺基-SPDB），4-硫代戊酸酯（SPP），4-硫代丁醯基（SPDB），4-（N-馬來醯亞胺基甲基）環己烷-1-醯基（MCC），馬來醯亞胺乙胺基（ME），4-硫代-2-羥基磺醯基丁醯基（2-Sulfo-SPDB），芳基巯醚基（PhSS），(4-乙醯基）胺基苯醯基（SIAB），，氧苄基硫醚基，胺基苄基硫醚基，二氧基苄基硫醚基，二胺基苄基硫醚基，胺基氧基苄基硫醚基，烷氧基胺基（AOA），亞乙基氧基（EO），二硫，4-甲基-4-二硫代戊酸（MPDP），三唑，烷基磺醯基，烷基磺胺，碸基二磺胺，磷二醯胺，烷基膦醯胺，膦酸，N-甲基烷基膦醯胺，N,N’-二甲基磷二醯胺，N,N’-烷基膦二醯胺，，，，，，，，，，，，胼，乙脒，肟，二乙醯肼，胺基乙基胺，胺基乙基-胺基乙基-胺，，，，，，，，，，，，

其中 E_1 是連接兩個巯基可反應基團 L_{v1} ’和 L_{v2} ’的連接基團，且 E_1 選自由下列組成之群組：CH、CH_2、NH、NHNH、N（R_3）、N（R_3）N（$R_{3'}$）、N=N、N-N、P、P（=O）、S、Si、C_2-C_8 烷基、雜烷基、烷基環烷基、雜環烷基、C_3-C_8 芳基、芳基烷基、雜環、碳環、環烷基、雜烷基環烷基、烷基羰基、雜芳基、含有 1~4 個胺基酸殘基的肽、及以下結構之一：



其中 D_1 和 D_2 是細胞毒性藥物、或治療性藥物、免疫治療性短類抗體蛋白、用於增強或穩定細胞結合類抗體蛋白試劑的功能性分子、細胞表面受體結合劑、抗體片段、siRNA 或 DNA 分子，且選自以下：

1） 化療藥物：

a）烷基化劑：氮芥：氯苯那普、氯普那嗪、環磷醯胺、達卡巴嗪、雌二醇氮芥、異環磷醯胺、氮芥、鹽酸二甲氧胺、氧化二氮芥、鹽酸胺氯地平、麥考酚酸、衛矛醇、呱泊溴烷、新氮芥、苯芥膽甾醇、松龍苯芥、噻替呱、曲磷胺對、尿嘧啶、CC-1065、多卡黴素、苯並二氮卓二聚體、亞硝基脲、烷基磺酸酯、三氮烯、含鉑化合物、吖丙啶類、苯並二氫吡喃酮、卡洛酮、美妥替派和烏雷多巴、乙烯亞胺和甲基三聚氰胺；

b）植物生物鹼：長春花生物鹼、紫杉醇類、美登素類、cryptophycin、埃博黴素、軟珊瑚醇、迪莫利德、草苔蟲內酯、海兔毒素、奧瑞他汀、微管毒素、cephalostatin、pancratistatin、sarcodictyin、海綿抑制素；

c）DNA 拓撲異構酶抑制劑：依託泊苷替尼、絲裂黴素；

d）抗代謝物：抗葉酸劑、DHFR 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、嘧啶類似物、尿嘧啶類似物、胞嘧啶類似物、嘌呤類似物、葉酸補充劑、弗洛林酸；

e）激素療法劑：受體拮抗劑、Retinoids/Deltoids；

f）激酶抑制劑：BIBW 2992（抗-EGFR/Erb2）、伊馬替尼、吉非替尼、呱加他尼、索拉非尼、達沙替尼、舒尼替尼、厄洛替尼、尼洛替尼、拉帕替尼、阿西替尼、帕唑帕尼、凡德他尼、E7080（抗 VEGFR2）、mubritinib、普納替尼（AP24534）、bafetinib（INNO-406）、bosutinib（SKI-606）、卡博替尼、維莫德吉、iniparib、盧梭利替尼、CYT387、阿西替尼、tivozanib、索拉非尼、貝伐單抗、西妥昔單抗、曲妥珠單抗、雷珠單抗、帕尼單抗、伊斯平斯；

g）抗生素、aclacinomysins、放線菌素、安麴黴素、重氮絲胺酸、博來黴素、卡諾黴素、卡拉黴素、洋紅黴素、嗜癌素、色黴素、達金黴素、柔紅黴素、去柔紅黴素、6-重氮-5-側氧基-L-去甲亮胺酸、阿黴素、嗎啉-阿黴素、氰基嗎啉-阿黴素、2-吡咯啉阿黴素和去氧柔紅黴素、表柔比星、阿柔比星、伊達比星、馬可黴素、nitomycin、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、Peplomycin、potfiromycin、嘌呤黴素、奎拉黴素、羅道黴素、鏈黑黴素、鏈脲黴素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；

h） 聚酮化合物（番荔素）：bullatacin、bullatacinone、吉西他濱、環氧酶素、硼替佐米、沙利度胺、來那度胺、pomalidomide、tosedostat、zybrestat、PLX4032、STA-9090、Stimuvax、allovectin-7、Xegeva、Provenge、Yervoy、異戊二烯化抑制劑、多巴胺能神經毒素、細胞週期抑制劑、放線菌素、博萊黴素、蒽環類抗生素、阿黴素

（亞德里亞黴素）、伊達比星、表柔比星、吡柔比星、佐柔比星、米托蒽醌、MDR 抑制劑、Ca^{2+} ATP 酶抑制劑、組蛋白去乙醯酶抑制劑、塞來昔布、格列酮類、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、雙硫侖、Salinosporamide A、抗腎上腺藥物、胺魯米特、米托坦、曲洛司坦、醋葡醛內酯、醛磷醯胺、胺基乙醯丙酸、安吖啶、阿拉伯糖苷、bestrabucil、比生群、edatraxate、defofamine、美可辛、地吖醌、依氟鳥胺酸（DFMO）、elfomithine、依利醋銨、依託格魯、硝酸鎵、胞嘧啶、羥基脲、伊班膦酸鹽、香菇多糖、氯尼達明、米托胍腙、米托蒽醌、莫呱達醇、二胺硝吖啶、噴司他丁、蛋胺氮芥、吡柔比星、鬼臼酸、2-乙肼、甲基苄肼、呱嗪二酮丙烷、根黴素、西佐、螺環鍺、細格孢氮雜酸、三亞胺醌、2,2',2''-三氯三乙胺、單端孢黴烯、聚胺酯、siRNA、反義藥物和核酸分解酶；

2） 自身免疫疾病藥物選自由下列組成之群組：環孢菌素、環孢菌素 A、胺基己酸、硫唑嘌呤、溴隱亭、苯丁酸氮芥、氯 、環磷醯胺、皮質類固醇、DHEA、依那西普、羥基氯 、英夫利昔單抗、美洛昔康、甲胺蝶呤、麥考酚酸酯、潑尼松、西羅莫司、及他克莫司；

3） 抗感染性疾病藥物：

a）胺基糖苷類：阿米卡星、阿司米星、慶大黴素、潮黴素 B、卡那黴素、新黴素、壯觀黴素、鏈黴素、妥布黴素、甲基姿蘇黴素；

b）醯胺醇類：迭氮氯黴素、氯黴素、氟苯尼考、甲碸黴素；

c）安沙黴素：格爾德黴素、除莠黴素；

d）碳青黴烯類：比阿培南、多利培南、厄他培南、亞胺培南/西司他丁、美羅培南、帕尼培南；

e）頭孢烯：碳頭孢烯（洛拉卡比）、頭孢乙腈、氯胺苄青黴素、頭孢拉定、頭孢羥胺、頭孢洛寧、頭孢噻啶、頭孢噻吩或頭孢金素、頭孢胺苄、頭孢來星、頭孢孟多、頭孢匹林、羥胺唑頭孢菌素、氟唑頭孢菌素、孢西酮、唑啉頭孢菌素、頭孢拉宗、頭孢卡品、頭孢達肟、頭孢吡、頭孢克肟、頭孢西丁、頭孢羅齊、頭孢甲氧環烯胺、頭孢替唑、頭孢呋辛、頭孢克肟、頭孢地尼、頭孢托侖、頭孢吡、頭孢他美、頭孢甲肟、頭孢地嗪、頭孢尼西、頭孢呱酮、頭孢雷特、頭孢噻肟、噻乙胺唑頭孢菌素、頭孢唑蘭、頭孢胺苄、頭孢咪唑、頭孢匹胺、頭孢匹羅、頭孢泊肟、頭孢羅齊、頭孢 諾、頭孢磺啶、頭孢他啶、頭孢特侖、頭孢布騰、頭孢噻林、頭孢唑肟、頭孢吡普、頭孢曲松、頭孢呋辛、頭孢唑南、頭黴素（頭孢西丁、頭孢替坦、頭孢氰唑）、氧（碳）頭孢烯（氟氧頭孢、拉氧頭孢）；

f）糖肽：博來黴素、萬古黴素（奧利萬星、特拉萬星）、替考拉甯（達巴萬星）、雷莫拉寧；

g）甘胺醯環素：

h）β-內醯胺酶抑制劑：青黴烷（舒巴坦、他唑巴坦），氧青黴烷（克拉維酸）；

i）林可醯胺：克林黴素，林可黴素；

j）脂肽：達托黴素，A54145，鈣依賴性抗生素（CDA）；

k）大環內酯類：阿奇黴素、克黴素、克拉黴素、地紅黴素、紅黴素、氟雷黴素、交沙黴素、酮內酯、麥迪黴素、米卡黴素、竹桃黴素、利福黴素、羅匹黴素、羅紅黴素、大觀黴素、螺旋黴素、他克莫司（FK506）、醋竹桃黴素、泰利黴素；

l）單環胺：胺曲南、替吉莫南；

m）惡唑烷酮類：利奈唑胺；

n）青黴素類：阿莫西林、胺苄青黴素、阿替代西林、阿洛西林、苄青黴素、苄星青黴素苄青黴素、苄星青黴素苯氧甲基青黴素、克洛西林、普魯卡因青黴素（美替西林）、美洛西林、甲氧西林、萘夫西林、苯唑西林、醋甲西林、青黴素、非奈西林、苯氧基甲基青黴素、呱拉西林、胺苄西林、磺苯西林、替莫西林、替凱西林；

o）多肽：桿菌肽、粘菌素、多粘菌素 B；

p） 諾酮類：阿拉曲沙星、巴羅沙星、環丙沙星、克林沙、達氟沙星、二氟沙星、依諾沙星、恩諾沙星、加雷沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、卡諾曲伐沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、麻保沙星、莫西沙星、那氟沙星、諾氟沙星、奧比沙星、氧氟沙星、培氟沙星、曲伐沙星、格帕沙星、西他沙星、司帕沙星、替馬沙星、托沙星、曲伐沙星；

q）鏈陽性菌素：普那黴素、奎奴普丁/達福普汀；

r）磺胺類：胺苄磺胺、偶氮磺胺、磺胺嘧啶、磺胺甲異唑、磺胺醯亞胺、磺胺吡啶、磺胺異惡唑、甲氧苄啶、磺胺甲惡唑（複方磺胺甲惡唑）；

s）類固醇抗菌藥物；

t）四環素類：強力黴素、金黴素、氯米西環素、地美環素、雷莫昔林、美西環素、美他環素、米諾環素、土黴素、潘美環素、吡咯烷甲基四環素、四環素、甘胺醯環素；

u）其他類型的抗生素：番荔枝素、胂凡納明、細菌萜醇抑制劑（桿菌肽）、DANAL/AR 抑制劑（環絲胺酸）、dictyostatin、圓皮海綿內酯、軟珊瑚醇、埃博黴素、乙胺丁醇、依託泊苷、法羅培南、夫西地酸、呋喃唑酮、異煙肼、laulimalide、甲硝唑、莫匹羅星、NAM 合成抑制劑、呋喃妥因、紫杉醇、普蘭西黴素、吡嗪醯胺、奎奴普丁/達福普汀、利福平、他唑巴坦替硝唑、烏菊花素；

4） 抗病毒藥物：

a）侵入/融合抑制劑：阿帕韋洛、馬拉韋羅、vicriviroc、gp41（恩夫韋肽）、PRO 140、CD4（艾巴厘珠單抗）；

b）整合酶抑制劑：雷特格韋、elvitegravir、globoidnan A；

c）成熟抑制劑：bevirimat、vivecon；

d）神經胺酸酶抑制劑：奧司他韋、紮那米韋、帕拉米韋；

e）核苷和核苷酸：阿巴卡韋、阿昔單韋、阿德福韋、阿莫西韋、阿昔單抗、溴夫定、西多福韋、克拉夫定、地塞米松、去羥肌苷（ddI）、elvucitabine、恩曲他濱（FTC）、恩替卡韋、泛昔洛韋、氟拉西林（5-FU）、3’-氟取代的 2’,3’-去氧核苷類似物、噴昔洛韋、racivir、利巴韋林、迪替丁、司他夫定（d4T）、塔利巴韋林（viramidine）、替比夫定、替諾福韋、三氟尿苷伐昔洛韋、纈更昔洛韋、紮西他濱（ddC）、齊多夫定（AZT）；

f）非核苷類：金剛烷胺、阿替吡啶、卡普韋林、二芳基嘧啶（依曲韋林、rilpivirine）、地拉夫定、二十二烷醇、乙米韋林、依法韋侖、膦甲酸（磷醯基甲酸）、咪 莫特、聚乙二醇干擾素、洛韋胺、洛德腺苷、甲吲噻腙、奈韋拉平、NOV-205、長效干擾素 α、鬼臼毒素、利福平、金剛乙胺、瑞 莫德（R-848）、醋胺金剛烷；

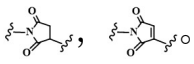
g）蛋白酶抑制劑：安普那韋、阿紮那韋、boceprevir、darunavir、福沙那韋、印地那韋、洛匹那韋、奈非那韋、普來可那立、利托那韋、沙奎那韋、telaprevir（VX-950）、替拉那韋；

h）抗病毒藥物：抗體酶、阿比朵爾、calanolide a、ceragenin、氰維林-n、二芳基嘧啶、表沒食子兒茶素沒食子酸酯（EGCG）、膦甲酸、格裡菲辛、taribavirin（viramidine）、羥基脲、KP-1461、米替福新、普來可那立、混成抑制劑、利巴韋林、seliciclib；

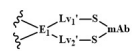
5） 放射性同位素（放射性核素）：^{3}H、^{11}C、^{14}C、^{18}F、^{32}P、^{35}S、^{64}Cu、^{68}Ga、^{86}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{133}Xe、^{177}Lu、^{211}At、和 ^{213}Bi；

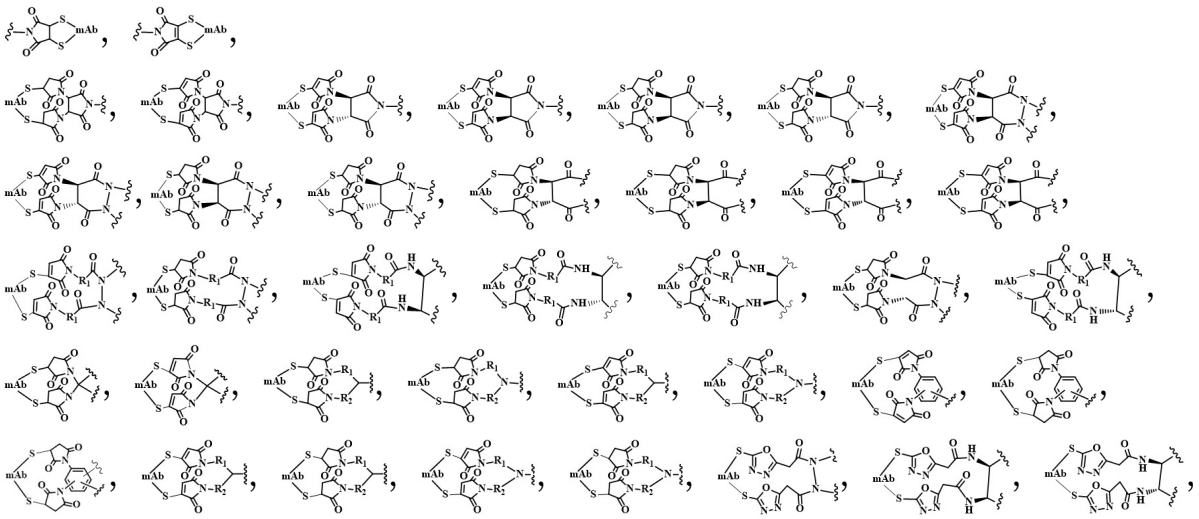
6） 任何上述藥物的藥學上可接受的鹽、酸或衍生物；

其中 L_{v1}’和 L_{v2}’獨立具有以下結構之一：



2. 如請求項 1 之偶聯物，其中在式（VII）中，


之部分(moiety)獨立地選自由下列組成之群組：



其中 R_1 及 mAb 係如請求項 1 所定義；R_2 是 H、C_1-C_8 烷基、C_2-C_8 雜烷基或雜環基、C_3-C_8 芳基、芳基-烷基、環烷基、烷基環烷基、雜環烷基、雜烷基環烷基、碳環或烷基羰基。

3. 如請求項 1 或 2 之偶聯物，其具有體外、體內或離體細胞殺傷活性。

4. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項 1 至 3 中任一項之偶聯物，及其藥學上可接受的鹽、載劑、稀釋劑或輔料，或兩種或多種偶聯物的組合，以治療或預防癌症、自身免疫性疾病或感染性疾病。

5. 如請求項 4 之醫藥組合物，其為液體製劑或配製的凍乾固體/粉末，依重量占比包含：0.01%-99%的一種或多種偶聯物；0.0%-20.0%的一種或多種多元醇；0.0%-2.0%的一種或多種表面活性劑；0.0%-5.0%的一種或多種防腐劑；0.0%-30%的一種或多種胺基酸；0.0%-5.0%的一種或多種抗氧化劑；0.0%-0.3%的一種或多種金屬螯合劑；0.0%-30.0%的一種或多種緩衝鹽，用於將該組合物的 pH 調節至 pH 4.5-7.5；和 0.0%-30.0%的一種或多種等滲劑(tonicity agent)，用於在被重構以施用給患者時將滲透壓調節在約 250-350 mOsm 之間；

其中該多元醇選自由下列組成之群組：果糖、甘露糖、麥芽糖、乳糖、阿拉伯糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、山梨糖、松解糖、棉子糖、甘露醇、木糖醇、赤蘚糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、蘇糖醇、山梨糖醇、甘油、及 L-葡萄糖酸鹽及其金屬鹽；

其中該表面活性劑選自由下列組成之群組：聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81、或聚山梨醇酯 85、泊洛沙姆、聚（環氧乙烷）-聚（環氧丙烷）、聚丙二醇-丙二醇 、Triton、十二烷基硫酸鈉（SDS）、月桂基硫酸鈉、辛基糖苷鈉、十二烷基、肉荳蔻醯基、亞油基或硬脂基磺基甜菜鹼、十二烷基、肉荳蔻醯基、亞油基或 硬脂基肌胺酸、亞油酸、肉荳蔻基或十六烷基甜菜鹼、月桂醯胺基丙基、椰油醯胺丙基、亞油醯胺丙基、肉荳蔻醯基丙基、棕櫚醯基丙基或異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼（月桂醯胺丙基）、肉荳蔻醯胺丙基、棕櫚醯丙基或異硬脂醯胺基丙基-二甲胺、甲基椰油醯基鈉或甲基油基牛磺酸二鈉、十二烷基甜菜鹼、十二烷基二甲基氧化胺、椰油醯胺丙基甜菜鹼和可哥兩性甘胺酸酯、異硬脂基乙基亞胺鎓乙基硫酸鹽、聚乙二醇、聚丙二醇、及乙二醇和丙二醇的共聚物；

其中該防腐劑選自由下列組成之群組：苄醇、十八烷基二甲基苄基氯化銨、六甲基氯化銨、苯紮氯銨和苄索氯銨、苯酚、丁醇和苯甲醇，對羥基苯甲酸烷基酯例、鄰苯二酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚；

其中該胺基酸選自由下列組成之群組：精胺酸、胱胺酸、甘胺酸、賴胺酸、組胺酸、鳥胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、丙胺酸、甘胺酸、谷胺酸及天冬胺酸；

其中抗氧化劑選自由下列組成之群組：抗壞血酸、谷胱甘肽、胱胺酸或及蛋胺酸；

其中該螯合劑是 EDTA；

其中該緩衝鹽選自由下列組成之群組：檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或鄰苯二甲酸的鈉鹽、鉀鹽、銨鹽或三羥乙基胺基鹽、胺基丁三醇鹽酸鹽、磷酸鹽或硫酸鹽、精胺酸、甘胺酸、甘胺醯甘胺酸或組胺酸的乙酸鹽、氯化物、磷酸鹽、硫酸鹽及琥珀酸鹽；

其中該等滲劑選自由下列組成之群組：甘露醇、山梨糖醇、乙酸鈉、氯化鉀、磷酸鈉、磷酸鉀、檸檬酸三鈉及氯化鈉。

6. 如請求項 4 或 5 之醫藥組合物，其以液體或凍乾固體的形式保持在小瓶(vial)、瓶、預填充注射器或預填充自動注射器。

7. 一種如請求項 4 或 5 之醫藥組合物的用途，其係用於製備用於協同治療或預防癌症、自身免疫病或傳染病的藥物，其中該藥物與化療劑、放射治療劑、免疫治療劑、自身免疫失調劑、抗感染劑或另一種偶聯物的協同劑一起施用。

8. 如請求項 7 之用途，其中該協同劑選自由下列組成之群組之一種或多種：阿巴西普、阿貝西比利、醋酸阿比特龍、Abraxane、對乙醯胺基酚/氫可酮、Acalabrutinib、Aducanumab、Adalimumab、ADXS31-142、ADXS-HER2、阿法替尼雙馬來酸酯、Aldesleukin Alectinib、Alemtuzumab、Alitretinoin、ado-trastuzumab emtansine、安非他命/右旋苯丙胺、阿那曲唑、阿立呱唑、蒽環類藥物、阿立呱唑、阿紮那韋、阿妥唑單抗、阿托伐他汀、阿韋拉單抗、阿昔布西汀、Brentuximab vedotin、Brigatinib、Budesonide、Budesonide /福莫特羅、Buprenorphine、Cabazitaxel、Cabozantinib、Capmatinib、Capecitabine、carfilzomib、嵌合抗原受體工程 T（CAR-T）細胞、Celecoxib、Ceritinib、Cetuximab、Chidamide、Ciclosporin, Cinacalcet、Crizotinib、Cobimetinib、Cosentyx、Crizotinib、CTL019、達比加群、達布拉非尼、達卡巴嗪、達克珠單抗、達科替尼、達托黴素、達拉他珠單抗、達比波錫阿爾法、達魯那韋、達沙替尼、地尼洛芬、地諾單抗、Depakote、地蘭索拉唑、地塞呱甲酯、地塞米松、Dinutuximab、多西環素、度洛西汀、Duvelisib、Durvalumab、依洛珠單抗、/埃洛珠單抗/艾美洛韋、依諾肝素、恩沙替尼、恩紮魯胺、依泊汀阿爾法、厄洛替尼、埃索美拉唑、依佐匹克隆、依那西普、依維莫司、依西美坦、依維莫司、艾塞那肽 ER、依澤替米貝、依澤替米貝/辛伐他汀、非諾貝特、非格拉斯汀、芬戈利莫德、丙酸氟替卡松、氟替卡松/沙美特羅、Fulvestrant、Gazyva、吉非替尼、Glatiramer、醋酸高斯瑞林、伊克替尼、伊馬替尼、伊布替尼、伊布替尼、依德利西布、異環磷醯胺、英夫利昔單抗、咪莫特、ImmuCyst、Immuno BCG、伊尼帕裡、阿斯巴肽胰島素、地塞米爾胰島素、甘精胰島素、利斯普洛胰島素、α-干擾素、α-1b 干擾素、α-2a 干擾素、α-2b 干擾素、β-干擾素、β-1a 干擾素、β-1b 干擾素、γ-1a 干擾素、拉帕蒂尼、伊普利單抗、異丙托品溴銨/沙丁胺醇、異唑 MIB、卡努馬、醋酸蘭諾肽、利奈多明、利奈醯胺、甲磺酸利奈替尼、來曲唑、左旋甲狀腺素、左旋甲狀腺素、利多卡因、利奈唑胺、利拉魯肽、利地塞米松、LN-144 氯雷替尼、美金剛、甲基呱啶酮、美托洛爾、Mekinist、美西他濱/利吡韋林/替諾福韋、莫達非尼、莫米松、Mycidac-C、尼西妥單抗、Neratinib、尼洛替尼、尼拉帕利布、尼古拉單抗、Ofatumumab、奧比妥珠單抗、奧拉帕尼、奧美沙坦、奧美沙坦/氫氯噻

嗪、奧馬珠單抗、Omega-3 脂肪酸乙酯、Oncorine、Oseltamivir、Osimertinib、羥考酮、Palbociclib、帕利珠單抗、帕尼單抗、Panobinostat、帕唑帕尼、Pembrolizumab、PD-1 抗體、PD-L1 抗體、培美曲塞、帕妥珠單抗、肺炎球菌結合疫苗、泊馬利度胺、普瑞巴林、ProscaVax、普萘洛爾、 硫平、雷貝拉唑、普魯巴新 223 氯化鐳、雷洛昔芬、雷洛昔韋、雷莫昔單抗、雷珠單抗、雷戈非尼、利妥昔單抗、利伐沙班、羅米地辛、瑞舒伐他汀、盧梭替尼磷酸鹽、沙丁胺醇、Savolitinib、Semaglutide、Sevelamer、西地那非、Siltuximab、Sipuleucel-T、西他列汀、西他列汀/二甲雙胍、Solifenacin、Solanezumab、Sonidegib、索拉非尼、舒尼替尼、Tacrolimus、Tacrimus、塔帕西拉非、Tacrimus tataparal 、他唑帕尼、替莫唑胺、替西羅莫司、替諾福韋/恩曲他濱、替諾福韋二吡呋酯富馬酸酯、睾丸激素凝膠、沙利度胺、TICE BCG、碘托溴銨、替沙吉林、托瑞米芬、曲美替尼、曲妥珠單抗、曲貝汀（Ecteinascidin 743）、曲美替尼、曲美單抗、三氟吡啶/替吡西酯、維甲酸、Uro-BCG、Ustekinumab、Valsartan、Veliparib、Vandetanib、Vemurafenib、Venetoclax、Vorinostat、Ziv-aflibercept、Zostavax、藥學上可接受的鹽、載劑、稀釋劑或輔料，及兩種或多種化合物的組合。

圖式簡單說明

圖 1a 至 1c. 鋅胺基錯合物配合抗體中二硫鍵還原的建議機理。

圖 2. N-去糖基化和還原後 ADC 的中等水準表徵。（a） 去糖基化和 DTT 還原後獲得的 ADC 片段的 rpHPLC 層析圖。連接有零個或一個藥物分子的輕鏈 （LC）（L0 和 L1），以及連接有零個、一個、兩個或三個藥物分子的重鏈（H0、H1、H2 和 H3）。（b） 表格總結了不同 ADC 片段的品質和比例以及從峰面積量測的平均 DAR。結果表明，有效載荷主要結合在輕重鏈之間的位點。

圖 3. 載有藥物/連接子 （C-408b） 的肽的 MS 和 MS/MS 譜圖。（a） [GEC] + 1 個有效載荷，（b） [SCDK] + 1 個有效載荷，表明有效載荷主要在輕重鏈之間的位點偶聯。

圖 4. UPLC-MS 分析的 BCMA 偶聯物 C-408b 經過水解酶水解產生載藥肽百分比。（a）輕鏈 （LC） 肽 [GEC]連接了零個或一個藥物分子（D0 和 D1），（b）重鏈 （HC） 肽 [SCDK] 臂上的連接零個或一個藥物分子（D0 和 D1），（c） HC 肽 [THTCPPCPAPELLXXXXXXXXXXXXXX XX] 在鉸鏈處連接了零個、一個或兩個藥物分子（D0、D1 和 D2）。（這裡的 X 指胺基酸，將在單獨的專利申請中公開）。結果表明，有效載荷主要（超過 85%）在抗體輕重鏈之間的半胱胺酸位點偶聯。

圖 5. BCMA 抗體與 C-406 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，習知偶聯工藝製備（無鋅胺基錯合物，2.2 ~ 4.0 當量的 TCEP，pH 7.0 ~7.2）。（5a）：室溫，6.0 當量的 化合物 406，4 小時偶聯，DAR = 4.0，D4 =41.96%；（5b）： 4 ± 2 ^{o}C，6.0 當量的化合物 406，5 小時偶聯，DAR = 4.2，D4 =47.16%；（5c）：4 ± 2 ^{o}C，6.5 當量的化合物 406，5 小時偶聯，DAR=5.1，D4 =40.03%。

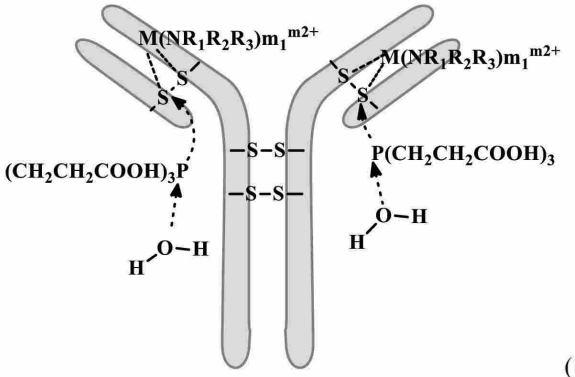
圖 6. BCMA 抗體與 C-406 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.0~2.4 當量的氯化鋅，pH=7.2，4±2 ^{o}C，持續 15±2 小時。（6a）：2.0 當量的 $ZnCl_2$，4.0 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 406，DAR=4.2，D4=68.15%；（6b）：2.2 當量的 $ZnCl_2$，4.0 當量的 TCEP，6.5 當量的化合物 406，DAR=4.7，D4=68.39%；（6c）：2.4 當量的 $ZnCl_2$，3.5 當量的 TCEP，6.5 當量的化合物 406，DAR=4.6，D4=62.53%；（6d）：2.4 當量的 $ZnCl_2$，4.0 當量 的 TCEP，6.5 當量的化合物 406，DAR=5.1，D4=65.16%。

圖 7. BCMA 抗體與 C-406 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-11，4.0 當量 TCEP，6.5 當量的化合物 406，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.6，D4=79.81%。

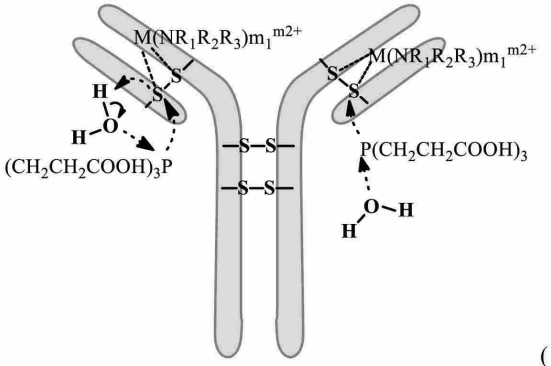
圖 8. EGFR 抗體與 C-038 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 038，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.2，D4=79.68%。
圖 9. EGFR 抗體與 C-111 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.4 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 111，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.4，D4=80.39%。
圖 10. EGFR 抗體與 C-226 的偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.4 當量的 TCEP，6.0 當量的 化合物 226，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.4，D4=77.94%
圖 11. EGFR 抗體與 C-227 的偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.4 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 038，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.0，D4=78.73%。
圖 12. BCMA 抗體與 C-325 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 325，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.1，D4=80.11%。
圖 13. Trop2 抗體與 C-334 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 334，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.2，D4=81.15%。
圖 14. Her2 抗體與 C-334 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 334，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.4，D4=80.82%。
圖 15. CD33 抗體與 C-334 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 334，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.4，D4=79.93%。
圖 16. EGFR 抗體與 C-379 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.4 當量的 Z-28，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 379，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.4，D4=79.02%。
圖 17. EGFR 抗體與 C-385 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.2 當量的 Z-21，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 385，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=3.8，D4=69.54%。
圖 18. EGFR 抗體與 C-387 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.2 當量的 Z-21，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 387，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.1，D4=77.25%。
圖 19. CD33 抗體與 C-413d 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.2 當量的 Z-21，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 413d，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.1，D4=76.70%。
圖 20. EGFR 抗體與 C-422a 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.2 當量的 Z-21，3.4 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 422a，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.2，D4=76.58%。
圖 21. EGFR 抗體與 C-431a 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.2 當量的 Z-21，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 431a，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.1，D4=77.97%。
圖 22. Her2 抗體與 C-431a 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.2 當量 Z-21，3.6 當量 TCEP，6.0 當量化合物 431a，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.2，D4=79.44%。
圖 23. Steap1 抗體與 C-412c 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.2 當量的 Z-21，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 412c，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.4，D4=80.01%。
圖 24. Steap1 抗體與 C-428c 偶聯物的 HIC-HPLC 分析，製備過程使用了 2.2 當量的 Z-21，3.6 當量的 TCEP，6.0 當量的化合物 428c，pH=7.2，4±2℃，5 小時，DAR=4.4，D4=79.83%。
圖 25. 顯示了藉由本專利申請的方法製備的 EGFR 抗體與 C-031、C-038、C-066、C-071、C-093、C-111、C-118、C-208、C-214 和 C-216 的偶聯物（除 C-066 和 C-071 具有 D8 ＞ 75%外，所有 D4 ＞ 75%），以及紫杉醇加 EGFR 裸抗，習知偶聯的方法製備的 D4=41% C-038 偶聯物和 PBS 緩衝液，在人肺腺癌 HCC-827 細胞模型上的抗腫瘤效果的比較，劑量為 6mg/kg，靜脈一次注射。該圖表明，所有 10 種偶聯物具有比紫杉醇加 EGFR 裸抗更好的抗腫瘤活性（6mg/kg EGFR 抗體和 10mg/kg 紫杉醇，靜脈注射，3xQW（每週注射連續 3 周）），並且用本發明方法製備的 C-038 偶聯物比藉由習知方法製備的偶聯物具有更好的體內活性。
圖 26 顯示了藉由本發明方法製備的 Trop2 抗體與 C-216，C-218，C-328，C-384，C-408b，C-412c，C-422a，C-425a 和 C-431c 的偶聯物（D4 ＞ 75%（78~83%），DAR=4.2~4.4）以及習知方法製備 C-408b 偶聯物（D4=42%，DAR=4.2）和 PBS 緩衝液的抗腫瘤作用的比較，使

用人胃癌 NCI-N87 細胞模型，劑量為 6mg/kg，靜脈一次注射。該圖表明所有 9 種偶聯物都具有抗腫瘤活性，用本發明方法製備的 C-408b 偶聯物比習知方法製備的偶聯物具有更好的體內活性。

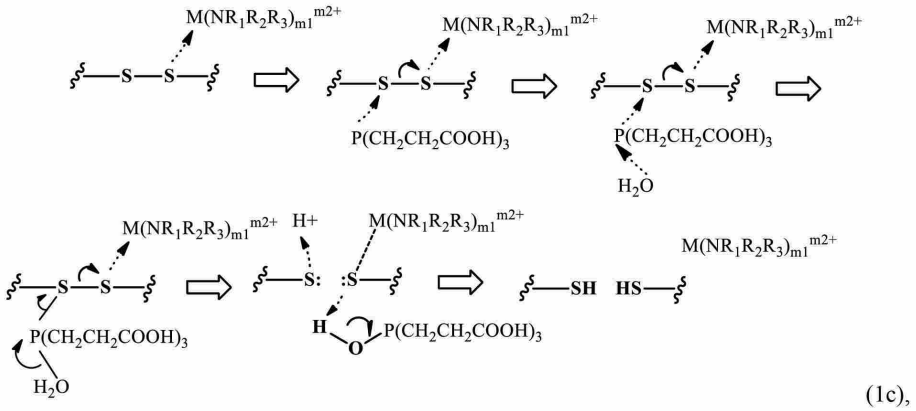
圖 27. 顯示了藉由本發明的方法製備的 BCMA-抗體與 C-227，C-403a，C-403b，C-408b，C-412e，C-412f，C-428c 和 C-431a 的偶聯物（D4 ＞ 75%（78~83%），DAR=4.1~4.4），以及習知偶聯方法製備的 C-408b 偶聯物（D4=47%，DAR=4.2）和 PBS 緩衝液的抗腫瘤作用的比較，使用人多發性骨髓瘤 NCI-H929 細胞模型，劑量為 6mg/kg，靜脈一次注射。該圖表明所有 9 種偶聯物都具有抗腫瘤活性，用本發明方法製備的 C-408b 偶聯物比習知方法製備的偶聯物具有更好的體內活性。



(1a),



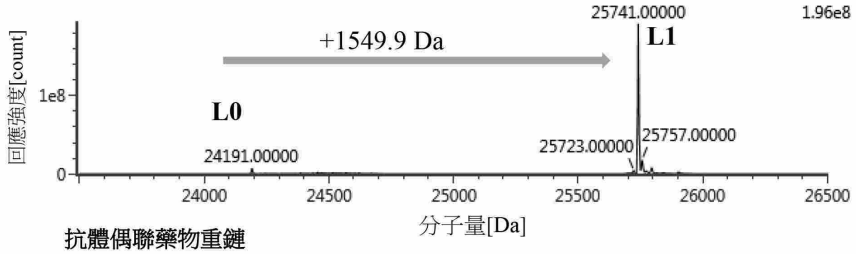
(1b),



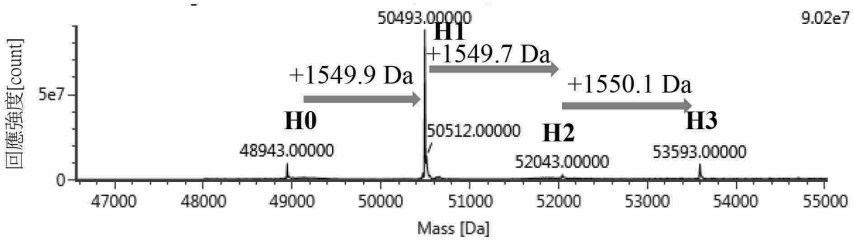
(1c),

【圖 1】

a)抗體偶聯藥物輕鏈



抗體偶聯藥物重鏈



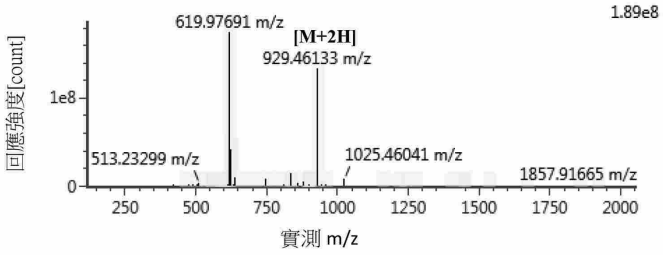
回應強度/分子量(amu)

(b)

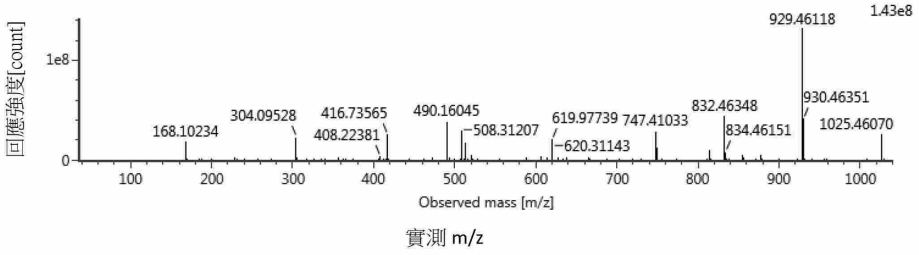
種類	理論分子量 (Da)	實測分子量 (Da)	偏差 (ppm)	分佈 (%)	平均 DAR
L0	24195.7284	24191.565	-172.1	4.50	
L1	25745.5912	25741.5072	-158.7	95.50	
H0	48950.659	48943.5982	-144.3	9.45	4.21
H1	50500.5218	50493.5119	-138.8	75.93	
H2	52050.3846	52043.1627	-138.8	4.60	
H3	53600.2474	53593.2505	-130.6	10.02	

【圖 2】

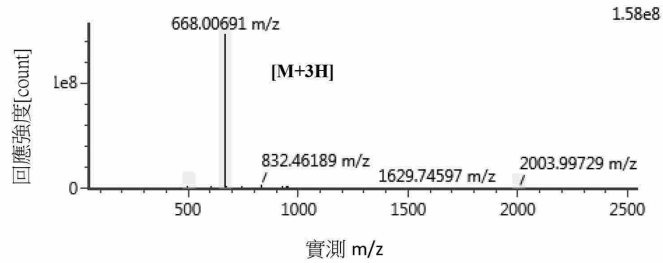
(a). [GEC] +1 藥物



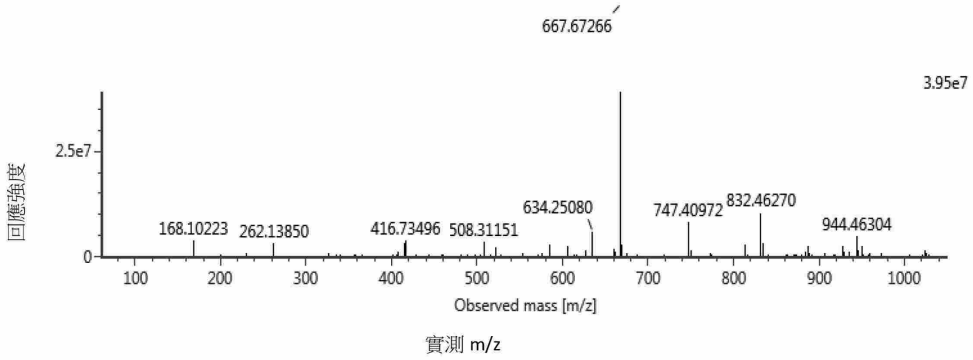
藥物片段



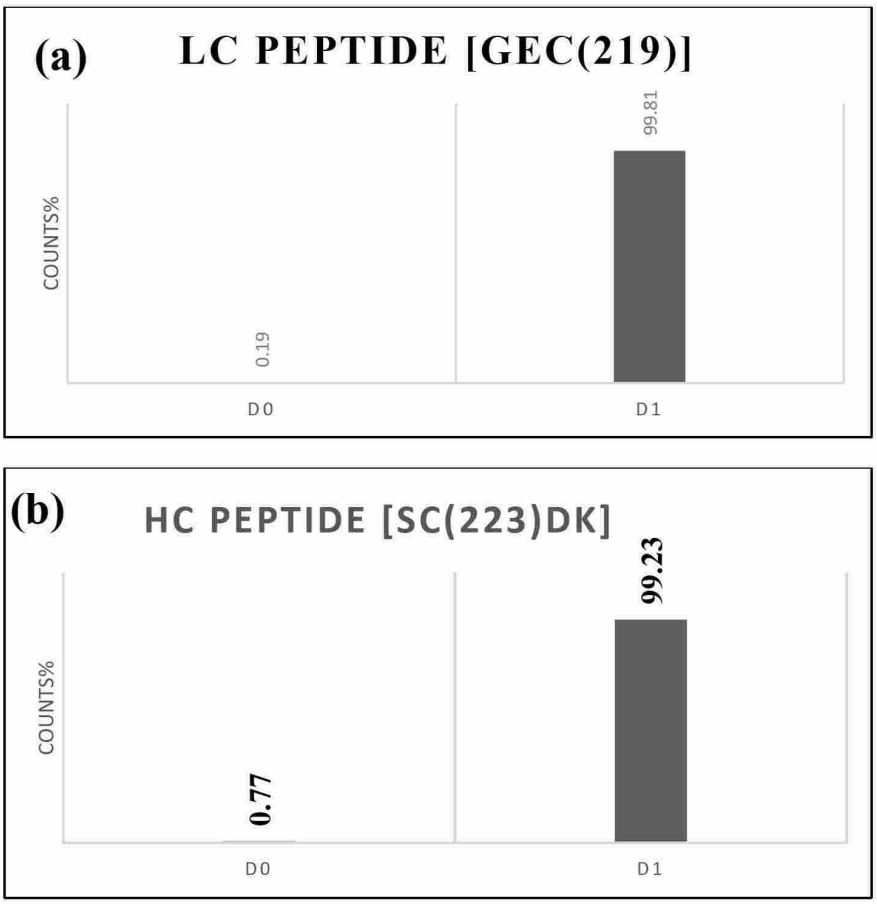
(b). [SCDK] +1 藥物



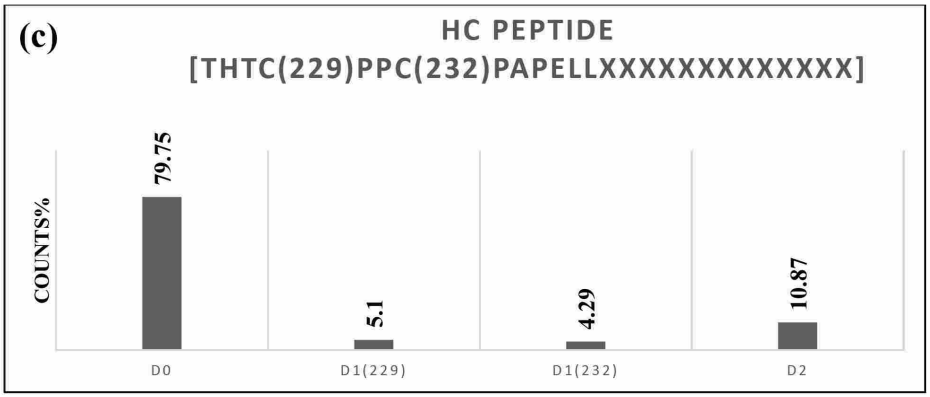
【圖 3】



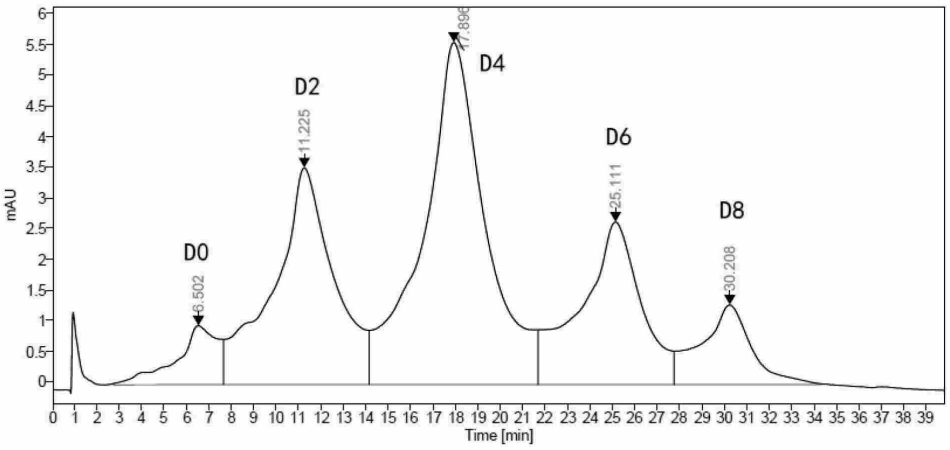
【圖 3】(續)


(a)
LC PEPTIDE [GEC(219)]
COUNTS%
0.19
99.81
D0
D1
(b)
HC PEPTIDE [SC(223)DK]
COUNTS%
0.77
99.23
D0
D1

【圖 4】


(c)
HC PEPTIDE
[THTC(229)PPC(232)PAPELLXXXXXXXXXXXXX]
COUNTS%
79.75
5.1
4.29
10.87
D0
D1(229)
D1(232)
D2

【圖 4】(續)



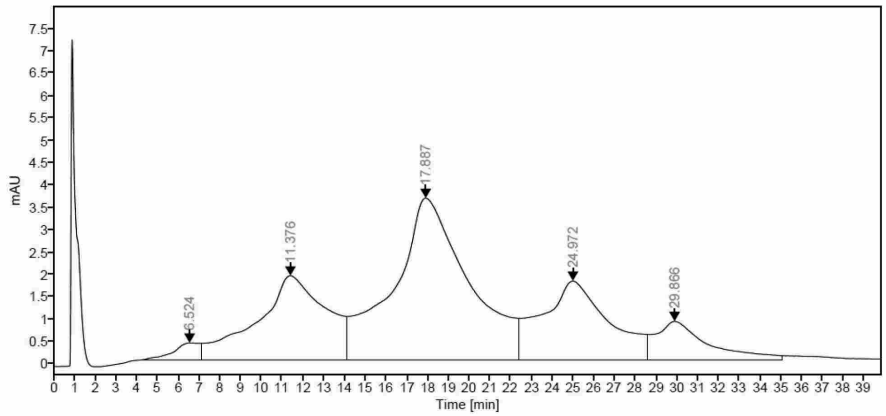
VWD1A,波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.502	124.16	0.96	4.85	4.912
11.225	660.27	3.53	25.80	6.502
17.896	1073.90	5.58	41.96	7.537
25.111	497.10	2.65	19.42	6.070
30.208	204.07	1.30	7.97	6.553

DAR =4.0,

(5a)

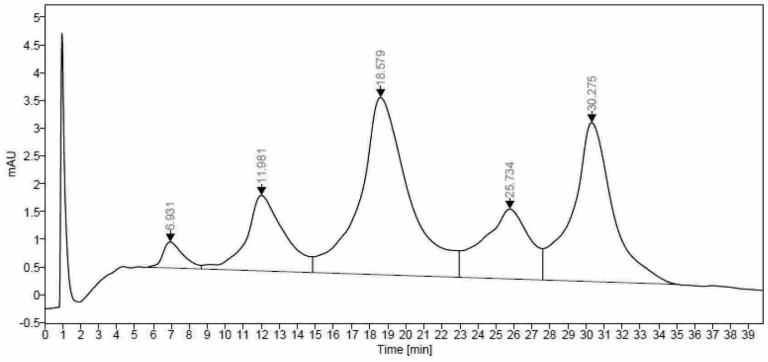
【圖 5】



RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.524	35.03	0.38	1.82	2.932
11.376	434.97	1.89	22.60	6.992
17.887	907.75	3.62	47.16	8.285
24.972	394.01	1.77	20.47	6.177
29.866	153.01	0.87	7.95	6.468

DAR =4.2,

(5b)



,

【圖 5】(續)

VWD1A, 波長=280nm

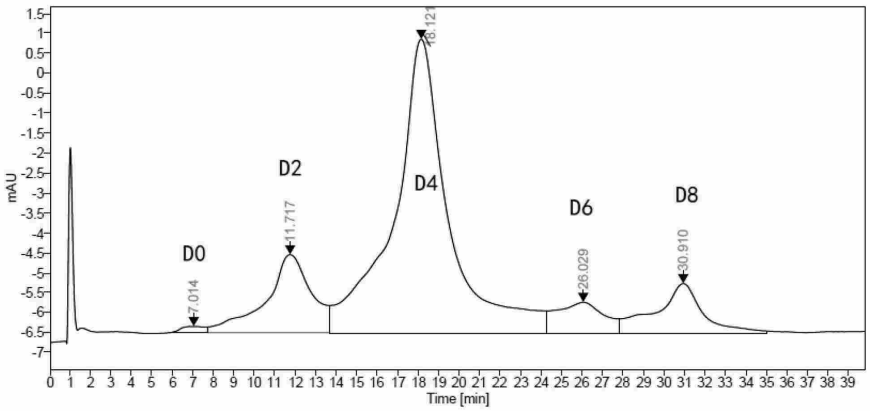
RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.931	36.73	0.47	2.43	2.915
11.981	200.15	1.36	13.22	6.162
18.579	606.15	3.19	40.03	8.116
25.734	226.24	1.26	14.94	4.627
30.275	444.78	2.86	29.38	7.459

DAR =5.1

(5c)

【圖 5】(續)

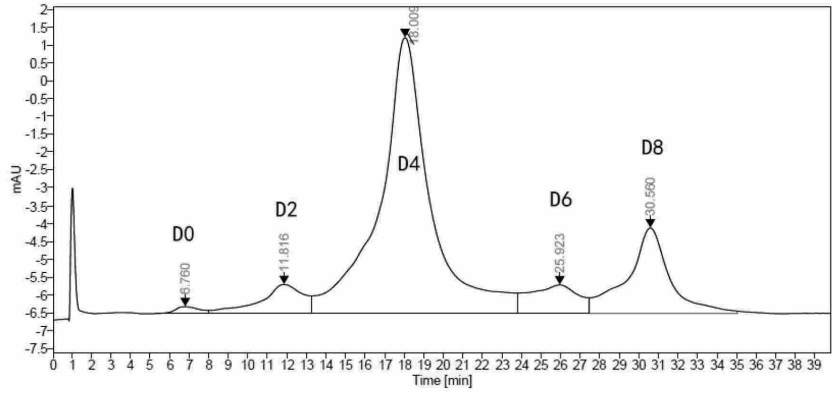
(a).



RT 時間	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
7.014	12.65	0.16	0.63	1.347
11.717	299.88	1.95	14.95	2.127
18.121	1366.65	7.37	68.15	10.598
26.029	125.26	0.78	6.25	3.546
30.910	201.05	1.25	10.02	7.228

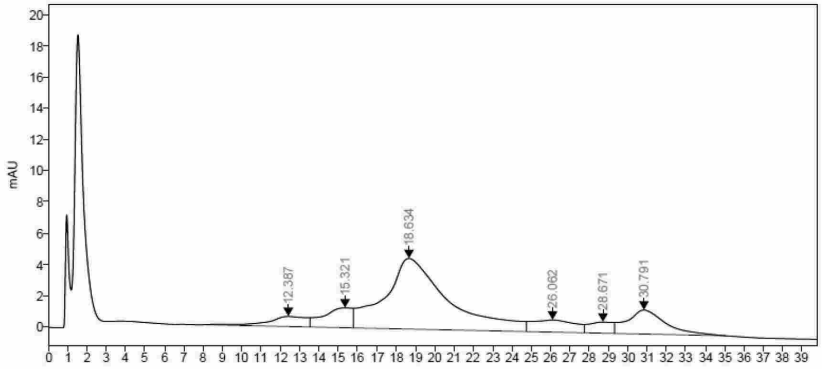
DAR = 4.2, (6a),

【圖 6】



RT 時間	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.760	16.85	0.19	0.83	2.720
11.816	126.20	0.82	6.18	5.276
18.009	1396.03	7.76	68.39	10.531
25.923	139.95	0.81	6.86	3.662
30.560	362.34	2.41	17.75	7.576

DAR= 4.7, (6b);



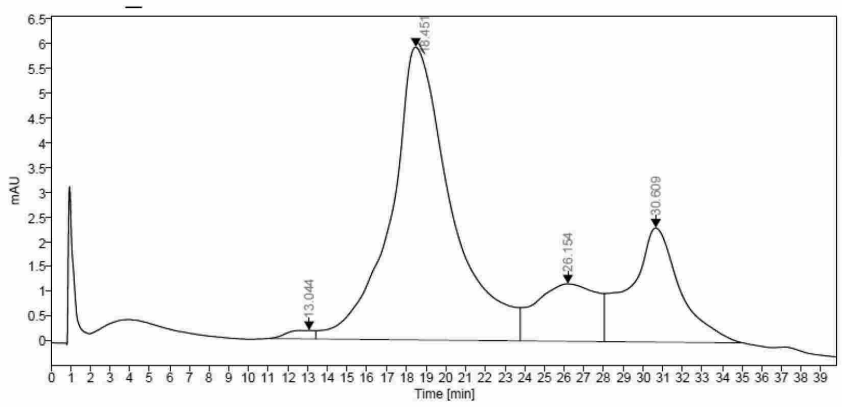
【圖 6】(續)

VWD1A, 波長=280nm

RT 時間	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
12.387	90.39	0.64	5.49	5.427
15.321	130.37	1.27	7.92	2.252
18.634	1029.57	4.53	62.53	8.956
26.062	120.47	0.78	7.32	2.992
28.671	61.08	0.71	3.71	1.561
30.791	214.66	1.54	13.04	5.744

DAR = 4.59

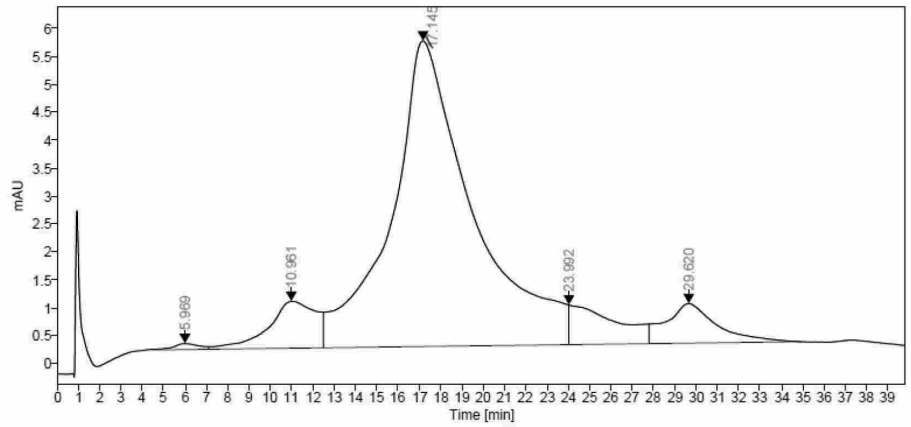
(6c)



13.044	16.75	0.17	0.86	1.247
18.451	1262.24	5.92	65.16	3.017
26.154	249.87	1.16	12.90	4.253
30.609	408.28	2.31	21.08	7.014

DAR=5.08; (6d)

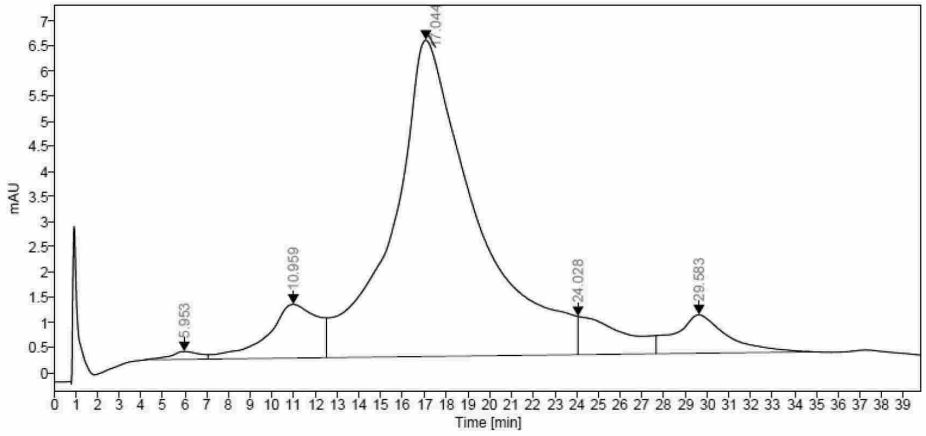
【圖 6】(續)



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
5.969	9.13	0.11	0.50	1.238
10.961	130.34	0.84	7.19	2.585
17.145	1446.78	5.47	79.81	3.499
23.992	108.59	0.71	5.99	2.545
29.620	117.92	0.71	6.51	2.310

【圖 7】

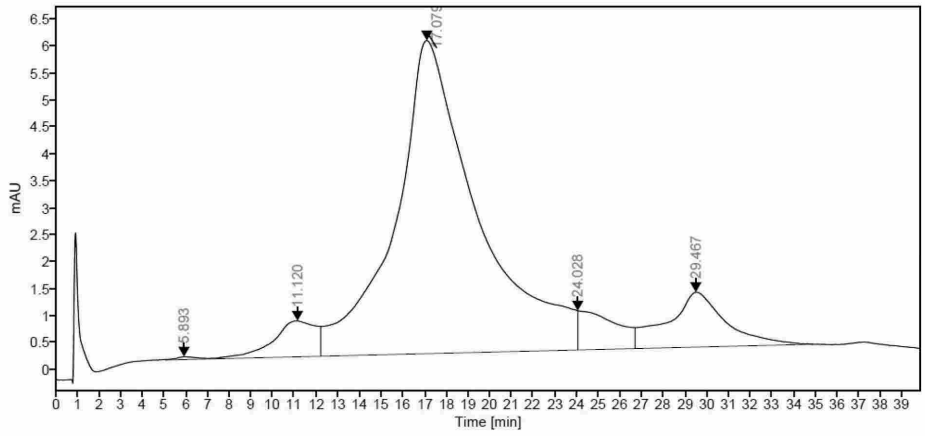


【圖 8】

VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
5.953	14.86	0.15	0.71	1.392
10.959	172.65	1.07	8.26	2.222
17.044	1666.20	6.29	79.68	3.505
24.028	109.88	0.76	5.25	2.409
29.583	127.56	0.76	6.10	2.315

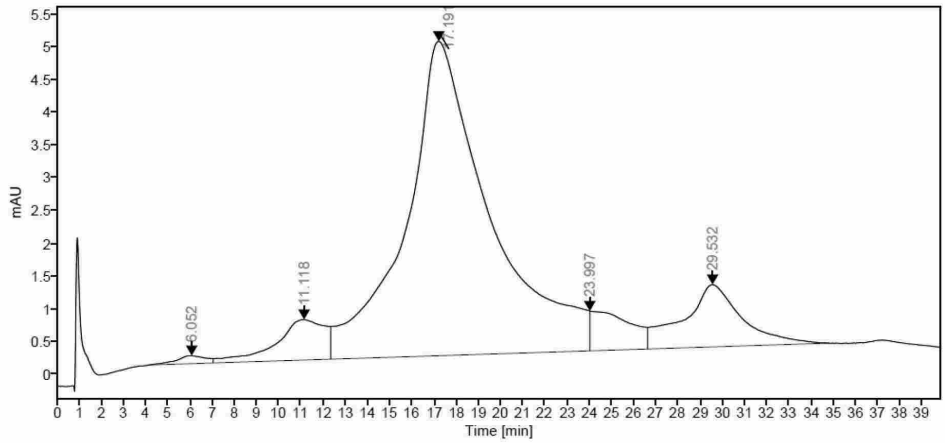
【圖 8】(續)



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
5.893	3.80	0.05	0.20	1.229
11.120	90.83	0.67	4.77	1.928
17.079	1530.54	5.80	80.39	3.477
24.028	88.15	0.73	4.63	2.022
29.467	190.49	1.02	10.01	3.123

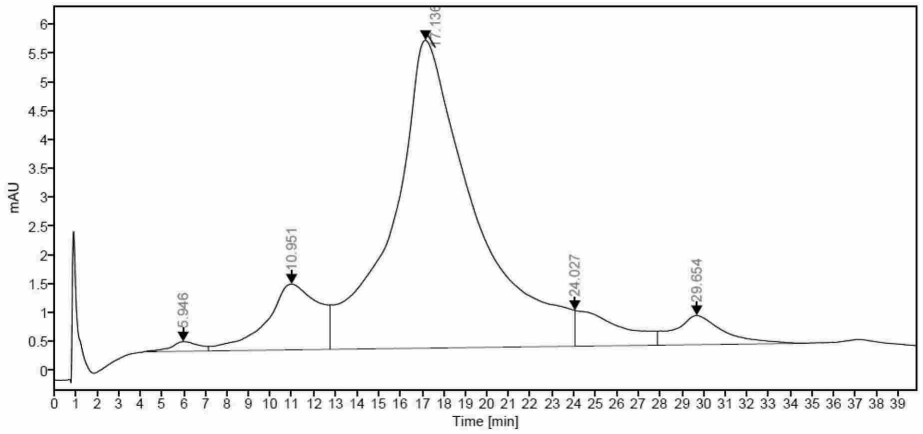
【圖 9】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.052	11.21	0.12	0.69	1.322
11.118	95.20	0.62	5.89	2.137
17.191	1259.76	4.80	77.94	3.463
23.997	74.93	0.61	4.64	2.061
29.532	175.27	0.95	10.84	2.551

【圖 10】

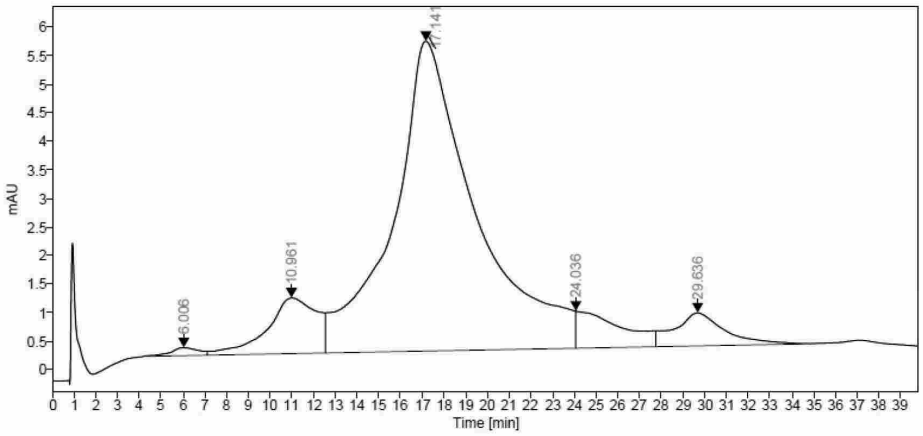


【圖 11】

VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
5.946	14.81	0.16	0.84	1.502
10.951	190.64	1.14	10.82	2.294
17.136	1387.08	5.32	78.73	3.442
24.027	89.53	0.62	5.08	2.414
29.654	79.67	0.51	4.52	6.887

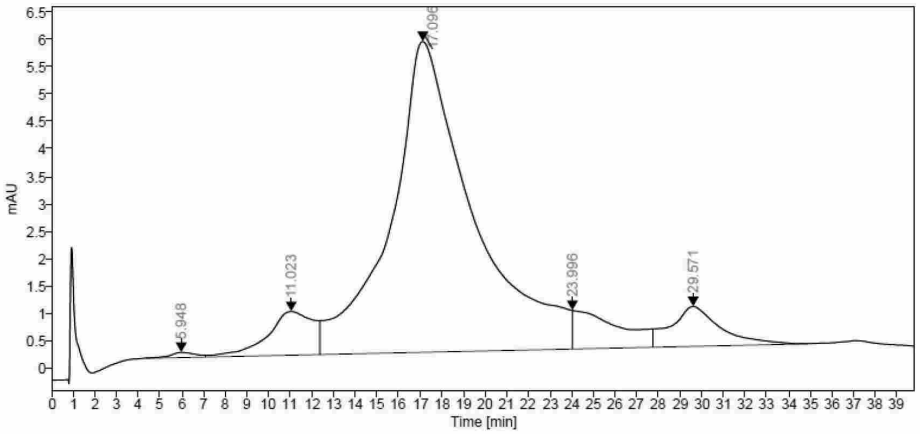
【圖 11】(續)



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.006	12.39	0.14	0.69	1.286
10.961	155.18	0.97	8.70	2.653
17.141	1428.21	5.42	80.11	3.472
24.036	93.44	0.65	5.24	2.396
29.636	93.62	0.58	5.25	6.722

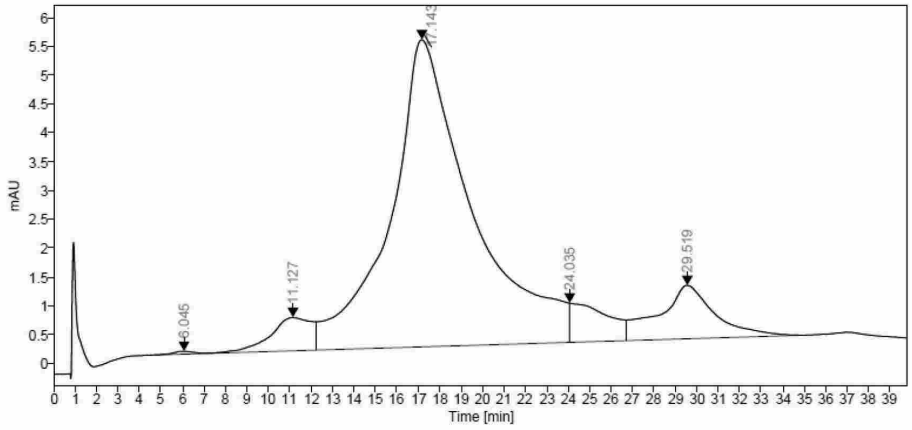
【圖 12】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
5.948	7.62	0.09	0.42	1.340
11.023	116.93	0.80	6.38	2.084
17.096	1487.01	5.66	81.15	3.464
23.996	104.35	0.70	5.69	2.472
29.571	116.46	0.72	6.36	7.110

【圖 13】

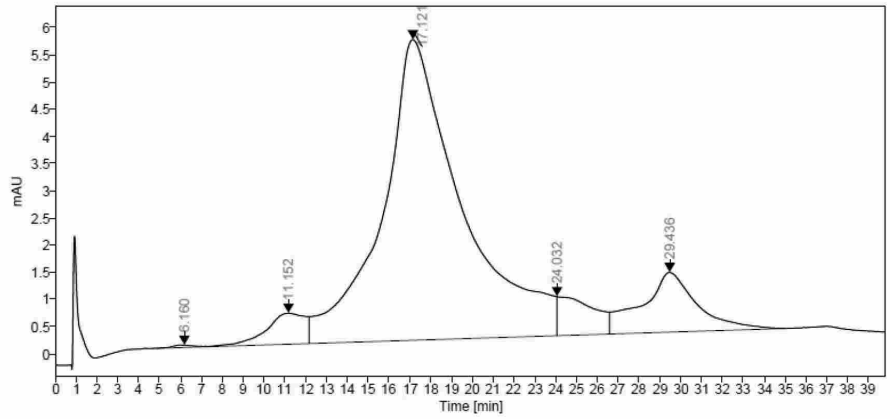


【圖 14】

VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.045	3.28	0.05	0.19	2.625
11.127	76.86	0.58	4.43	4.896
17.143	1403.64	5.32	80.82	3.476
24.035	82.62	0.68	4.76	2.027
29.519	170.38	0.92	9.81	8.137

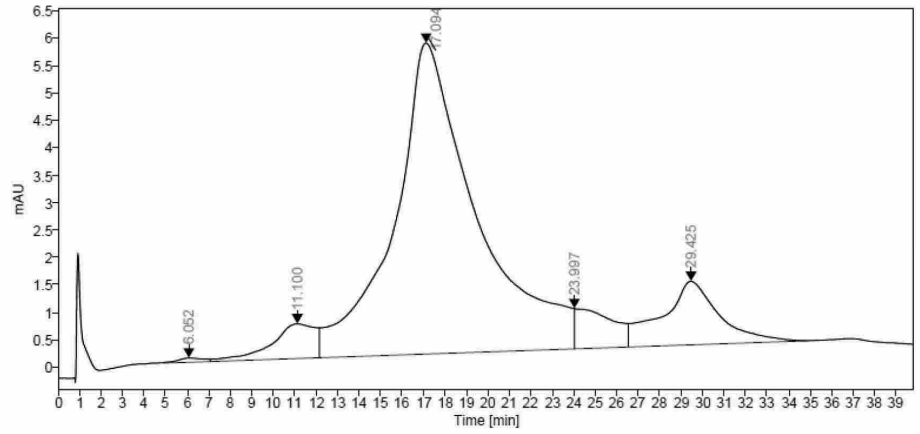
【圖 14】(續)



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.160	3.09	0.04	0.17	1.170
11.152	74.21	0.57	4.05	1.853
17.121	1463.04	5.53	79.93	3.470
24.032	86.09	0.72	4.70	1.989
29.436	204.00	1.10	11.14	2.501

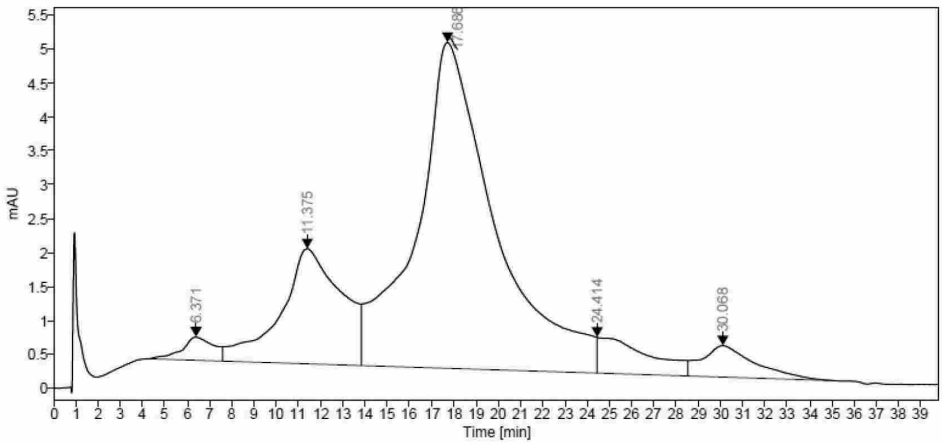
【圖 15】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.052	6.38	0.08	0.33	1.381
11.100	89.56	0.63	4.69	1.991
17.094	1507.65	5.67	79.02	3.501
23.997	88.37	0.73	4.63	2.006
29.425	215.98	1.16	11.32	8.325

【圖 16】

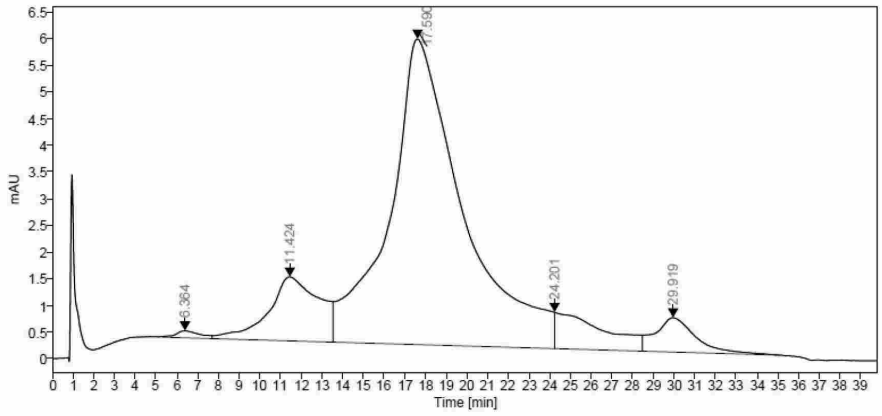


【圖 17】

VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.371	34.05	0.34	2.00	1.421
11.375	323.06	1.70	18.96	2.510
17.686	1184.71	4.80	69.54	3.262
24.414	85.26	0.53	5.00	2.697
30.068	76.64	0.46	4.50	2.220

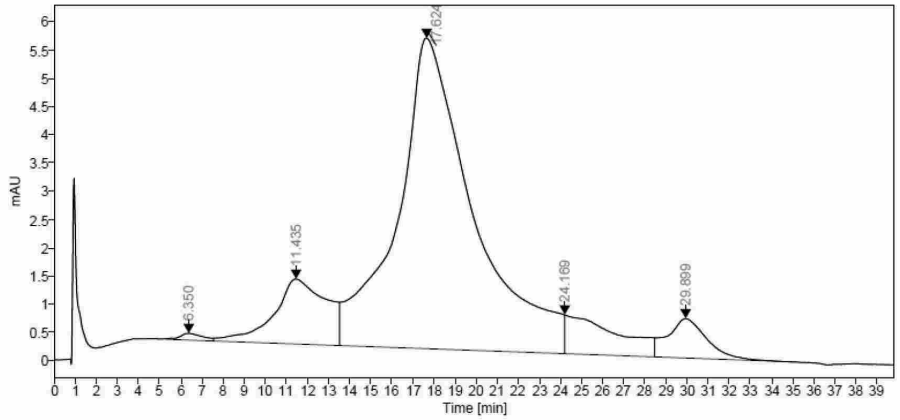
【圖 17】(續)



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.364	10.60	0.13	0.58	2.390
11.424	204.04	1.20	11.21	5.836
17.590	1406.23	5.73	77.25	3.505
24.201	112.50	0.68	6.18	2.759
29.919	87.10	0.64	4.78	6.599

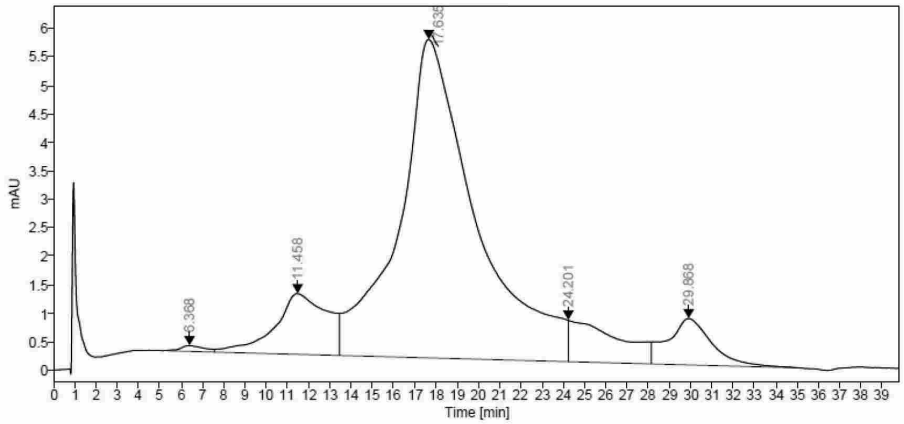
【圖 18】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.350	9.04	0.12	0.51	2.204
11.435	198.61	1.15	11.13	5.976
17.624	1368.26	5.49	76.70	3.325
24.169	118.23	0.68	6.63	2.878
29.899	89.77	0.69	5.03	6.613

【圖 19】

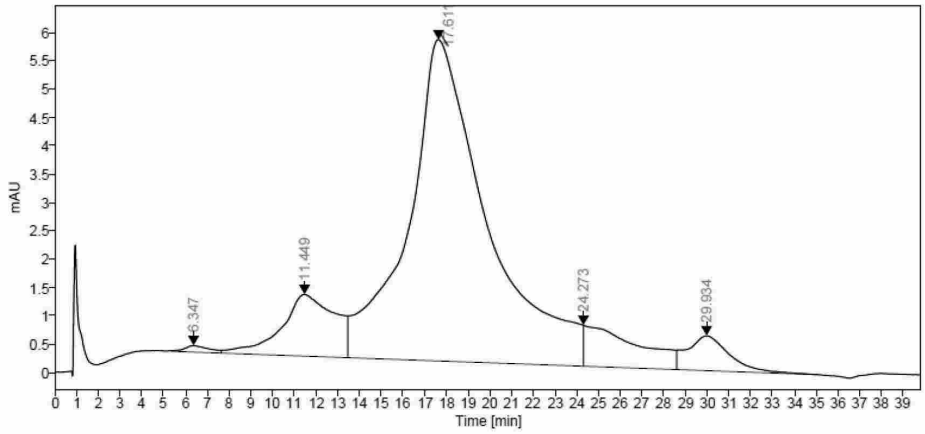


【圖 20】

VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.368	7.97	0.10	0.44	2.202
11.458	183.25	1.06	10.02	5.894
17.635	1400.25	5.58	76.58	3.341
24.201	119.79	0.73	6.55	2.751
29.868	117.23	0.81	6.41	6.933

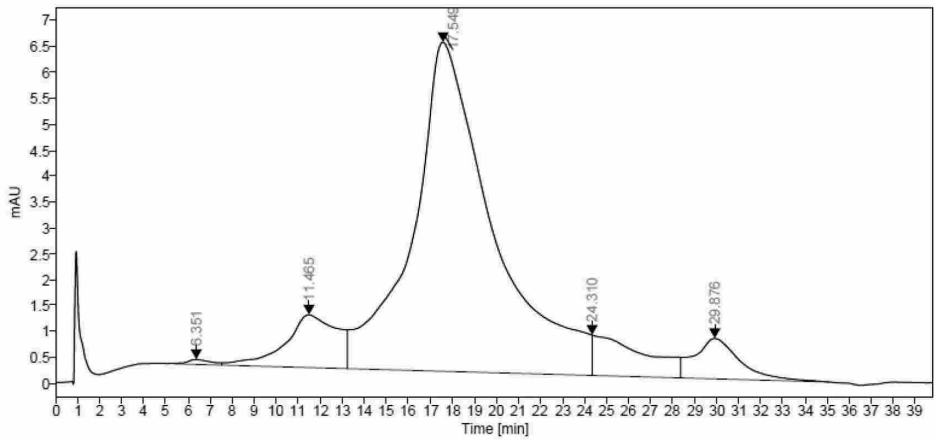
【圖 20】(續)



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.347	9.05	0.11	0.50	2.276
11.449	185.47	1.08	10.18	5.815
17.611	1420.21	5.65	77.97	3.571
24.273	124.74	0.72	6.85	2.896
29.934	82.06	0.61	4.50	6.483

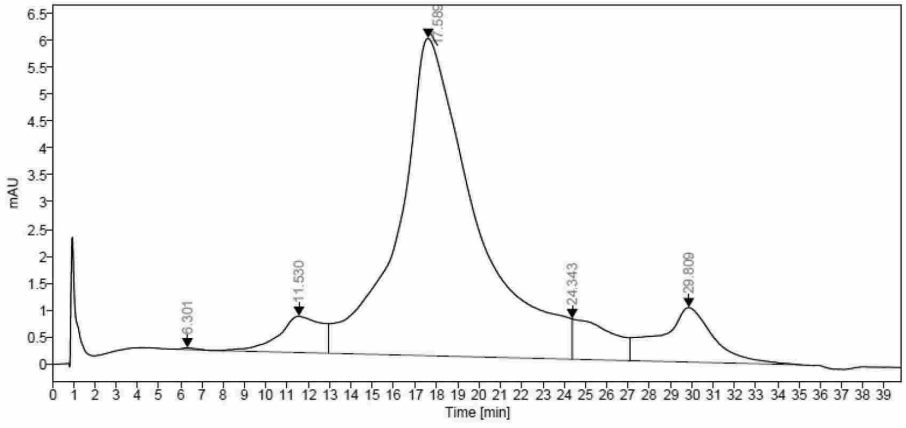
【圖 21】



VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.351	7.08	0.10	0.35	2.122
11.465	167.05	1.02	8.30	5.700
17.549	1599.43	6.35	79.44	3.580
24.310	128.22	0.78	6.37	2.746
29.876	111.56	0.78	5.54	6.720

【圖 22】

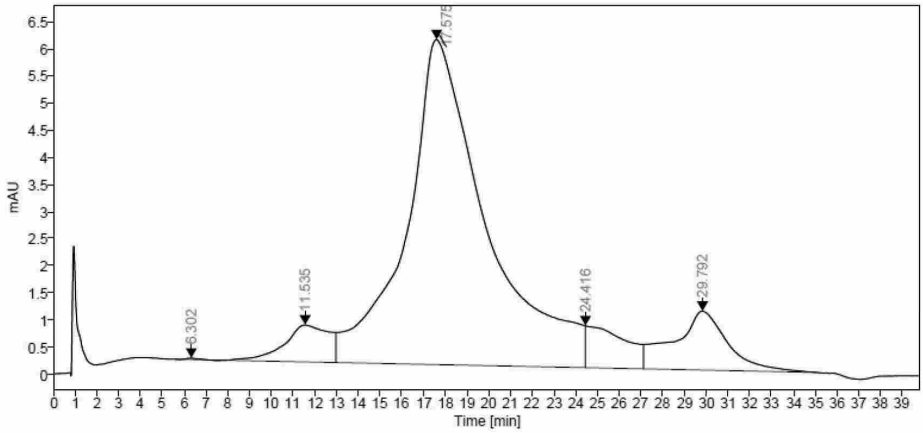


【圖 23】

VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.301	1.41	0.03	0.08	1.953
11.530	95.57	0.67	5.17	5.397
17.589	1479.14	5.88	80.01	3.575
24.343	95.79	0.75	5.18	2.134
29.809	176.90	1.01	9.57	7.983

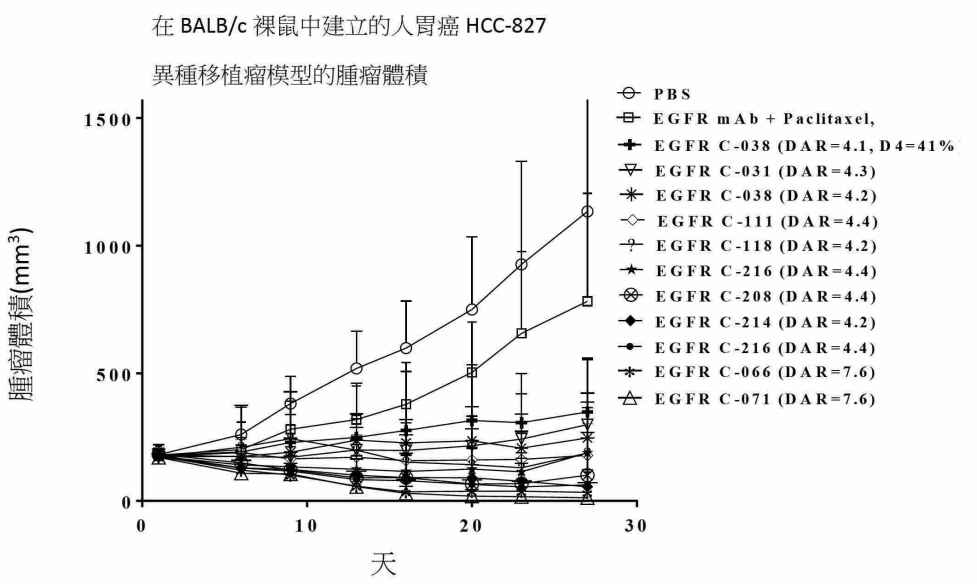
【圖 23】(續)



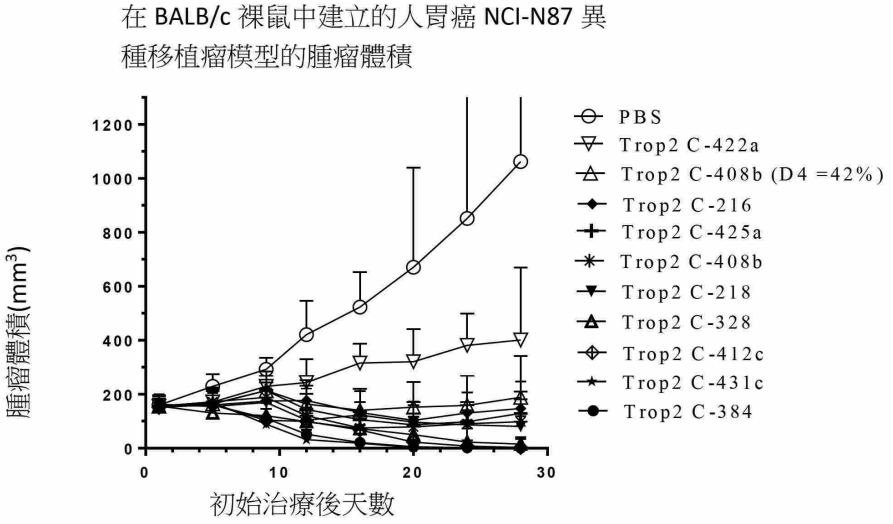
VWD1A, 波長=280nm

RT[分鐘]	峰面積	峰高	峰面積百分比	峰寬
6.302	0.91	0.03	0.05	0.548
11.535	97.26	0.68	5.12	1.962
17.575	1516.60	5.99	79.83	3.403
24.416	97.24	0.77	5.12	2.102
29.792	187.72	1.08	9.88	2.438

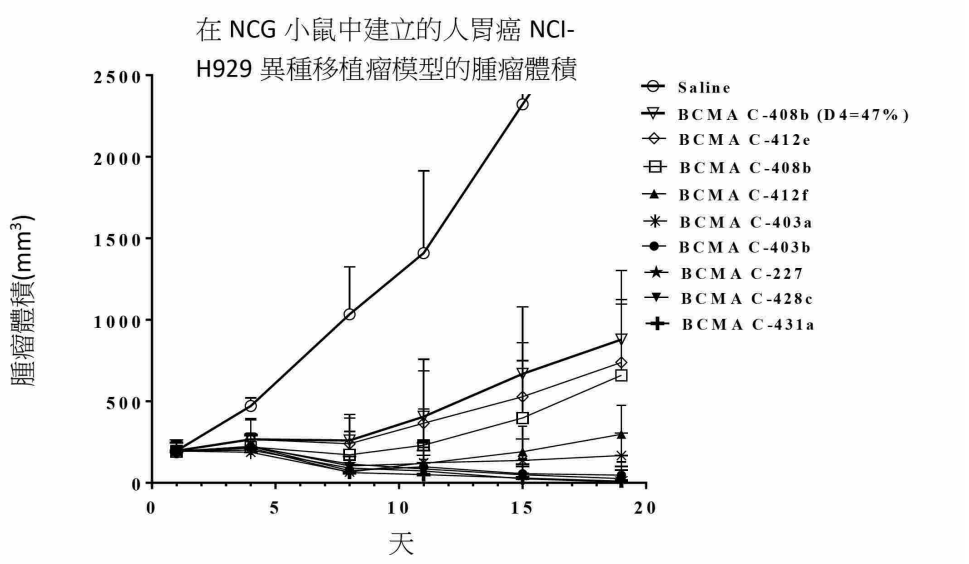
【圖 24】


在 BALB/c 裸鼠中建立的人胃癌 HCC-827
異種移植瘤模型的腫瘤體積
腫瘤體積(mm3)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
天
PBS
EGFR mAb + Paclitaxel,
EGFR C-038 (DAR=4.1, D4=41%
EGFR C-031 (DAR=4.3)
EGFR C-038 (DAR=4.2)
EGFR C-111 (DAR=4.4)
EGFR C-118 (DAR=4.2)
EGFR C-216 (DAR=4.4)
EGFR C-208 (DAR=4.4)
EGFR C-214 (DAR=4.2)
EGFR C-216 (DAR=4.4)
EGFR C-066 (DAR=7.6)
EGFR C-071 (DAR=7.6)

【圖 25】


在 BALB/c 裸鼠中建立的人胃癌 NCI-N87 異種移植瘤模型的腫瘤體積
腫瘤體積(mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
初始治療後天數
PBS
Trop2 C-422a
Trop2 C-408b (D4 =42%)
Trop2 C-216
Trop2 C-425a
Trop2 C-408b
Trop2 C-218
Trop2 C-328
Trop2 C-412c
Trop2 C-431c
Trop2 C-384

【圖 26】


在 NCG 小鼠中建立的人胃癌 NCI-H929 異種移植瘤模型的腫瘤體積
腫瘤體積(mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
天
Saline
BCMA C-408b (D4=47%)
BCMA C-412e
BCMA C-408b
BCMA C-412f
BCMA C-403a
BCMA C-403b
BCMA C-227
BCMA C-428c
BCMA C-431a

【圖 27】